

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

9h^o - 10

FACULTE DE MEDECINE

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA SULFONE J. 51
OU
DI-ATOX ARGENTIQUE
DANS LE TRAITEMENT
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

THESE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
le 30 Novembre 1961

par

Madame **CONTE**
née Ginette **BARANNE**

Née le 29 Juillet 1933, à Grigny (Rhône)
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

JURY :

M. le Professeur A BALMES
Président

MM. RENOUX, Professeur
MIROUZE, Professeur
BOUYARD, Maître de Conférences agrégé
Assesseurs



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION
A L'ETUDE DE LA SULFONE J. 51

ou

DI-ATOX ARGENTIQUE
DANS LE TRAITEMENT DE LA
TUBERCULOSE PULMONAIRE



UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA SULFONE J. 51
OU
DI-ATOX ARGENTIQUE
DANS LE TRAITEMENT
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

THESE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
le 30 Novembre 1961

par

Madame **CONTE**
née Ginette BARANNE

Née le 29 Juillet 1933, à Grigny (Rhône)
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

JURY :

M. le Professeur A BALMES
Président

MM. RENOUX, Professeur
MIROUZE, Professeur
BOUYARD, Maître de Conférences agrégé
Assesseurs

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. L. RIMBAUD, BOUDET, EUZIERE, Doyen honoraire, P. DELMAS,
J. DELMAS, MARGAROT, PECH, BAUMEL, CARRIEU, AIMES,
ETIENNE, LAPEYRE, GRANEL, DEJEAN, TERRACOL, GIRAUD
doyen honoraire, G. ROUX.

PROFESSEURS

Anatomie	N
Histologie	TURCHINI, doyen
Physiologie	HEDON
Physiologie appliquée et pharmacodynamie	LOUBATIERES
Chimie biologie médicale et toxicologie	CRISTOL
Physique médicale	BENEZECH
Anatomie pathologique et hématologie	CAZAL
Microbiologie et virologie	CARRERE
Hist. naturelle méd. parasitol. et méd. exo- tique	HARANT
Pathologie et thérapeutique générales	P. PAGES
Pathologie expérimentale	PASSOQUANT
Thérapeutique et clinique des malad. infec- tieuses	JANBON
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BERT
Hygiène	BOUCOMONT
Médecine légale et médecine sociale	FOURCADE
Technique opératoire et chirurgie expérimen- tale	MARCHAL
Pathologie méd. et physiopathologie clinique	BERTRAND
Carcinologie	LAMARQUE
Electro-radiologie	BETOULIERES
Stomatologie	FRANCHEBOIS
Obstétrique théorique	DURAND
Pathologie et clinique propédeutique chirur- gicales	ROMIEU
Clinique propédeutique médicale	A. BALMES
Clinique médicale	BOULET
Clinique médicale	A. PUECH, assesseur
Clinique chirurgicale	JOYEUX
Clinique chirurgicale	MOURGUE-MOLINES
Clinique obstétricale	CADERAS de KERLEAU
Clinique des maladies mentales et nerveuses	LAFON
Clinique des maladies des enfants et hyg. du premier âge	CHAPTAL
Clinique de dermatologie et syphiligraphie.....	P. RIMBAUD
Clinique pneumo-phthisiologique	VIDAL Joseph
Clinique rhumatologique	SERRE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LAPEYRIE
Clinique urologique	TRUC

Clinique ophtalmologique	VIALLEFONT
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-fa- ciale	GUERRIER
Clinique neuro-chirurgicale	GROS
Clinique de chirurgie thoracique	NEGRE
Clinique cardiologique et cardio-expérimen- tale	LATOUR
Clinique des maladies métaboliques et en- docriniennes	MIROUZE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie	BONHOMME
Microbiologie	RENOUX
Pédiatrie et puériculture	JEAN

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MACABIES
Parasitologie	RIoux
Bactériologie	J. ROUX

MAITRES DE CONFERENCE AGREGES ET AGREGES EN EXERCICE

Anatomie	RABISCHONG, m. de c. agrégé
Histologie	SENTEIN, m. de c. agrégé
Chimie médicale	CRASTES de PAULET, m. de c. agrégé
Physique médicale	SUQUET, m. de c. agrégé
Physique médicale	MAGNAN de BORNIER, m. de c. agr.
Physique médicale	LLORY, m. de c. agrégé
Anatomie pathologique	A. PAGES, m. de c. agrégé
Pathologie expérimentale	CADILHAC, m. de c. agrégé
Pharmacologie	BOUYARD, m. de c. agrégé
Hygiène	BRUNEL, m. de c. agrégé
Anesthésiologie	DU CAILAR, m. de c. agrégé
Hématologie	IZARN, m. de c. agrégé
Médecine	LEVY, agrégé
»	P. PUECH, agrégé
»	BARJON
»	VALLAT, agrégé
Chirurgie	CARABALONA, agrégé
»	BORIES-AZEAU, agrégé
»	VERNHET, agrégé
»	H. BAUMEL, agrégé
»	PRIOTON, agrégé
»	VIDAL Jacques, agrégé
Neurologie et psychiatrie	LABAUGE, agrégé
Pédiatrie et puériculture	BONNET, agrégé
Ophtalmologie	BOUDET, agrégé

ENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique des maladies digestives, médecine exotique; médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).

A mes Parents,

*qu'ils trouvent ici le témoignage de mon profond
amour et de toute ma reconnaissance pour leur
dévouement et leur incessant exemple.*

A ma Famille

A mon mari

A mon fils

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur A. BALMES

Professeur de Clinique Médicale Propédeutique

Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait l'honneur

d'accepter la présidence de cette Thèse

En hommage de respectueuse reconnaissance

A Monsieur le Docteur

Claude BAILLET

Médecin-Chef des Hopitaux de Nîmes

*qui nous a inspiré le sujet de cette Thèse et qui ne
nous a jamais ménagé ses encouragements.*

En remerciement

AVANT-PROPOS

Qu'il nous soit permis au terme universitaire de ces études de remercier tous ceux qui, par leur enseignement et leur exemple, ont cultivé en nous l'amour de la médecine et le sens de la clinique.

En nous faisant l'honneur de présider notre thèse Monsieur le Professeur BALMES ajoute à notre reconnaissance une dette de plus.

Puisse-t-il trouver ici toute la vivacité de notre admiration et de notre profonde gratitude.



Contribution à l'étude de la Sulfone J. 51 ou Di-atox Argentique dans le traitement de la Tuberculose Pulmonaire

INTRODUCTION

La découverte de l'activité thérapeutique des sulfones est antérieure de plusieurs années à celle de la streptomycine.

L'action antimicrobienne des sulfamides avait suscité d'abord de grands espoirs, mais il fallut bien vite admettre que leur effet bactériostatique vis-à-vis du bacille de Koch ne justifiait pas leur emploi en phtisiologie.

C'est en 1939 que N. RIST mit en évidence à l'Institut Pasteur les propriétés antituberculeuses du 1358 F ou sulfone mère.

Celle-ci représente le corps le plus actif du groupe des sulfones mais, elle est éminemment toxique.

Aussi, a-t-on cherché à utiliser de préférence des dérivés plus maniables :

— **soit des sulfones mono-substituées**, dont le type est la succinyl sulfone ou 1500 F.

Moins actifs mais peu toxiques, leurs sels solubles sont utilisés en applications locales ou en injections.

— **soit des sulfones disubstituées**, comme la rodilone, la promine, la diazone, la sulphétrone.

— **soit une sulfone asymétrique**, le promizol, peu soluble, peu toxique et peu actif.

Enfin, plus tard, une nouvelle sulfone, thymolée argentique ou J.51, efficace et dépourvue de toxicité.

*
**

L'action bactériostatique des sulfones sur le bacille de Koch a été démontrée expérimentalement, mais les concentrations vraiment efficaces ne peuvent être guère atteintes chez l'homme en raison de l'importante toxicité de la sulfone-mère.

Expérimentalement, c'est donc à Noël RIST que revient le mérite d'avoir découvert, en 1939, l'action bactériostatique de la sulfone-mère, « in vitro » vis-à-vis du bacille tuberculeux.

Au cours de la même année, il montra, « in vivo », avec M^{lle} BLOCH et M^{lle} HAMON, que la tuberculose expérimentale par inoculation veineuse de bacilles aviaires est influencée par la sulfone-mère sans pour autant être guérie, les cultures d'organes restant toujours positives.

FELDMANN et HINSHAW ont traité la tuberculose du cobaye en 1940 par des dérivés dit substitués qui, administrés pendant plusieurs mois, ont pu faire régresser des lésions tuberculeuses en pleine activité mais qui ont paru toutefois incapables de stériliser les organes.

L'application à la tuberculose humaine suivit de peu les recherches expérimentales, surtout aux États-Unis et en Angleterre.

La découverte de la streptomycine, du P.A.S. et, plus tard, de l'isoniazide fit que les résultats se montrèrent peu spectaculaires.

Cependant, en 1949, G. BROUET, J. COTTET et leurs collaborateurs reprennent les essais thérapeutiques avec la sulfone-mère et avec la succinyl-sulfone. Les incidents et accidents sont assez nombreux et variés rappelant ceux des sulfamides.

Certains sont mineurs : céphalées, nausées, insomnies, tachycardies, cyanoses. D'autres, plus rares, sont graves : anémies, agranulocytoses, érythrodermies, hématuries, polynévrites.

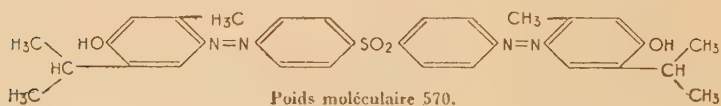
Seule la sulfone J.51, comme le confirment les travaux de P. WEILLER et de M. RYMER et l'expérimentation sur l'animal par L. SALOMON, a le grand avantage d'être pratiquement dépourvue de toxicité, de pouvoir être facilement administrée, sans risque, durant fort longtemps et de posséder une efficacité indiscutable.

Cette sulfone J.51 peut être utilisée seule ou associée aux autres antibiotiques. Elle représente un antibiotique d'appoint et de relais capable de mordancer et de potentialiser l'action des grands antibiotiques comme aussi de retarder la résistance des germes à leur activité.

CHAPITRE PREMIER

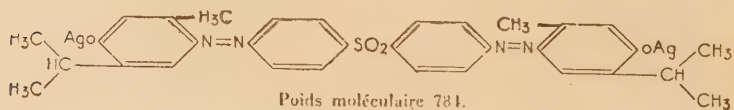
FORMULE ET STRUCTURE

La sulfone thymolée argentique est l'association à poids égal de la Diphényl Sulfone 4 4' (azo para iso propyl métacrésol) et de son dérivé argentique. On prépare la Diphényl Sulfone 4 4' (azo para iso propyl métacrésol) par blocage des deux groupements aminés de la Sulfone-mère sous forme de dérivés bi-azoïques obtenus par copulation avec le thymol.



Elle se présente sous forme de poudre de couleur brun rouge insoluble dans l'eau et en milieu acide, soluble dans le chloroforme, l'acétone et en milieu alcalin.

Son dérivé argentique est obtenu par fixation de l'argent sur les fonctions phénoliques des deux noyaux thymol.



La Sulfone Argentique est actuellement utilisée sous forme de comprimés renfermant chacun 50 mg de produit actif soit : 25 mg de diphényl sulfone 4 4' (azo

para propyl métacrésol) et 25 mg de son dérivé argentique.

Elle appartient à la pharmacopée sous le nom de Di-Atox Argentique.

On a avancé, qu'une telle association agissait par un double mécanisme :

1°) Une action antibiotique due au radical Di-phényl Sulfone 4 4' bis (azo para isopropyl métacrésol) qui agirait IN VIVO essentiellement ;

2°) Une action antiseptique due à la copule argentique.

On est frappé par le fait qu'il s'agit de corps insolubles dans les conditions physiologiques normales ; mais on peut estimer que cette insolubilité n'est pas en contradiction avec un intérêt thérapeutique, car les exemples sont nombreux déjà en pharmacologie de corps insolubles et dont l'activité est grande.

Enfin, le tropisme histiocytaire qui a été avancé par certains peut-il expliquer une activité sur les bacilles acido-résistants ?

L'intérêt que présente la constitution chimique de cette sulfone, ses propriétés tinctoriales qui peuvent entraîner un tropisme histiocytaire et les nombreux travaux cliniques qui ont été effectués à son sujet tant en France qu'à l'Etranger en justifient, pensons-nous, l'étude.

ETUDE EXPERIMENTALE

Les propriétés bactériostatiques de la Sulfone J.51 ont été mises en évidence par D.A. URQUIA en étudiant la tuberculose expérimentale du cobaye.

A la même époque, H. COTEREAU et ses collabo-

rateurs, après de longues recherches sur l'animal, découvrent que le J.51, contrairement aux autres dérivés de la sulfone-mère, possédait un métabolisme qui lui était particulier, ce qui signifie qu'il ne doit pas son activité à la sulfone-mère libérée dans l'organisme.

Cependant, bien avant ces travaux, N. RIST et ses collaborateurs s'étaient également attachés à définir les propriétés expérimentales du produit « in vitro » et « in vivo ».

Faisant porter leurs recherches sur les crottes et les urines des animaux en expérience, ils déclaraient que le J.51 n'était pas une exception à la règle et que, comme tous les dérivés de la D.D.S., il n'agissait que par libération dans l'organisme de la sulfone mère ; ils ajoutaient qu'il en libérait toutefois trop peu pour être actif.

Leur conclusion ne semblait concorder ni avec le résultat des travaux expérimentaux de D.A. URQUIA, ni avec les résultats thérapeutiques des différentes applications cliniques du J.51 publiés tant en France qu'à l'Etranger.

D.A. URQUIA fait observer que les essais bactériostatiques « in vitro » effectués en milieu sodique, comme l'a fait N. RIST, n'ont qu'une valeur très relative car l'alcalinité qui en résulte (le ph est de 10,5) est peu compatible avec une prolifération normale du B.K.

En fait, cette étude s'avère impossible par les méthodes classiques, « in vitro », les deux parties du Di-Atox Argentique étant pratiquement insolubles dans l'eau, d'où impossibilité d'établir la gamme de concentrations croissantes nécessaire à cet essai.

Les rapports de D.A. URQUIA et H. COTEREAU et collaborateurs concluent :

- A) — **que la sulfone J.51 a, sur la tuberculose expérimentale du cobaye, une action tuberculostatique, non tuberculicide, qui entraîne une diminution importante des lésions ;**

Si tous les animaux meurent d'une tuberculose type Villemain, l'évolution est nettement retardée chez ceux qui sont traités, la survie de ces derniers étant le double par rapport aux animaux témoins.

Sujets	Chancre		Survie	Feldman	Frottis organes (*)			
	Apparition	Cicatrisation			Ggl	F	R	d
Témoins...	13 j	0 j	74	74	1,6	0,4	0,8	1,3
Traités.....	10 j	56 j	143	72	1,5	0,3	0,4	0,9

(*) Nous chiffons : 2, la présence de nombreux BK, 1, la présence de rares BK. Donc, maximum de frottis positifs égal au nombre d'animaux multiplié par 2.

- B) — **que cette action freinatrice est nettement inférieure à l'action curative de l'isoniazide et de la Streptomycine, mais en tous points comparable, et même supérieure à celle du P.A.S. buccal ;**

« Les résultats obtenus (survie, lésions anatomiques, frottis) ne sont certes pas comparables à ceux qu'on observe chez les animaux traités soit par la streptomycine, soit et surtout par l'isoniazide. Par contre, ils sont identiques, nous dirons même supérieurs, à ceux du P.A.S. par voie orale » (D.A. URQUIA).

- C) — **enfin, qu'elle ne peut être attribuée à la présence de sulfone-mère retrouvée en quantité négligeable dans le sang des ani-**

maux en expérience, mais à la sulfone J.51 elle-même, dont le taux de concentration sanguine est 20-30 fois supérieur à celui de la sulfone-mère qui est de l'ordre de 0,4 gamma par cc.

CHEZ L'ANIMAL, on constate, lorsqu'on administre la sulfone argentique, que chacun des composants de ce produit (voir plus haut : formule et structure) se comporte de la manière suivante : la diphenyl sulfone 4 4' bis (azo para isopropyl métacrésol) passe dans le sang rapidement, tandis que son dérivé di-argentique libère lentement cette même diphenyl sulfone 4 4' bis (azo para isopropyl métacrésol). On observe en outre une discordance chronologique très nette entre les valeurs des concentrations sanguines en sulfone-mère et en diphenyl sulfone 4 4' bis (azo para isopropyl métacrésol). La présence de cette dernière est nettement plus prolongée que celle de la sulfone-mère qui apparaît précocement pour atteindre sa concentration maximale à la cinquième heure, et n'est plus présente qu'à l'état de traces dès la neuvième heure, tandis que la diphenyl sulfone 4 4' bis (azo para isopropyl métacrésol) reste présente dans le sang à concentrations notables pendant plus de 30 heures.

CHEZ L'HOMME, lorsqu'on administre la sulfone argentique on trouve la diphenyl sulfone 4 4' bis (azo para isopropyl métacrésol) à des concentrations de 9,4 gammas par cc. (moyenne sur les malades examinés, les valeurs extrêmes étant 15 et 5 gammas) alors que la sulfone-mère ne se trouve qu'à une concentration de 0,4 gamma par cc. (les valeurs extrêmes étant 0 et 0,7 gamma). Il résulte que la sulfone argentique libère effectivement dans l'organisme de la sulfone-mère, mais à des concentrations très réduites qui n'atteignent jamais celles théoriquement nécessaires en physiologie, et qui sont de l'ordre de 20 gammas par cc.

En outre, et un peu plus tard, une autre différence, fondamentale, a été mise en évidence dans la répartition des deux sulfones : tandis que la sulfone-mère se retrouverait presque complètement dans le plasma, la diphényl sulfone 4 4' (azo para isopropyl métacrésol) se fixerait quasi en totalité sur les éléments figurés du sang.

Tous ces faits incitent à penser que la sulfone argentine possède un mode d'action propre.

TOXICITE

Les essais de toxicité ont été faits au Laboratoire Central de Recherches Vétérinaires d'Alfort par SALOMON, directeur de recherches.

Pendant 61 jours consécutifs, à la dose massive de 10 centigrammes pour 100 grammes de poids vif par jour, la sulfone J.51 s'est révélée, chez le cobaye, dénuée de toute toxicité.

Aucun cobaye n'est mort au cours de l'expérience et n'a présenté de signes d'intoxication.

Au bout des 61 jours le poids des animaux était supérieur à celui du départ, après un léger fléchissement observé pendant les premiers jours de l'expérience.

Parmi ces animaux, certains furent sacrifiés après le 61^{me} jour ; ils ne présentaient aucune lésion macroscopique des organes, aucune lésion anatomopathologique, sauf pour certains, une très légère décoloration du foie et des reins.

Les autres étaient encore en excellente santé, deux mois après.

Une autre expérimentation a été faite en Amérique par KARLSON; elle comportait l'administration de J.51 ou de sulfone-mère à des cobayes inoculés par voie intrapéritonéale avec des bacilles tuberculeux vivants. Les effets hématotoxiques qui ont été observés chez les animaux traités par la sulfone-mère n'ont pas été constatés chez ceux qui étaient traités par le J.51.

CHAPITRE II

GENERALITES

De nombreux travaux, tant en France qu'à l'Etranger, ont bien précisé les indications cliniques et la valeur thérapeutique de la sulfone argentine, capable de relayer les antibiotiques majeurs ou de s'associer à eux, ouvrant ainsi des perspectives nouvelles et intéressantes dans le traitement des diverses formes de la tuberculose.

Ce sont d'abord WEILLER et RYMER qui ont attiré l'attention des cliniciens dès 1952 sur son utilité en tant que médication d'appoint ou d'association. Mais ils signalaient également des cas où administrée seule et à l'exclusion de toute autre thérapeutique elle avait donné des résultats plus qu'encourageants, faisant devenir sanatoriables des malades grabataires auparavant.

Plus tard, en 1954, WEILLER étudiait le bilan de cette médication : il déclarait qu'elle avait fait ses preuves bien que dans l'ensemble son activité ne fût pas aussi spectaculaire que celle des antibiotiques majeurs. Elle constituait à son avis une excellente thérapeutique de complément, de relais et d'appoint, mais dans certains cas elle pouvait être promue au rang de médication d'attaque en raison de la résistance des germes.

ASSOCIATION SULFONE ARGENTIQUE-ISONIAZIDE

Il est évident qu'à l'heure actuelle les principes du traitement de la tuberculose comportent la nécessité d'associer les médications antituberculeuses et celle de prolonger longuement l'administration de ces substances.

Or, l'expérimentation sur l'animal montre l'intérêt des associations de l'INH et du PAS, de l'INH et des Sulfones car il s'agit d'une potentialisation vraie, alors que, par exemple, cette synergie ne se manifeste pas entre INH et Streptomycine dont l'association n'est active que si les médicaments associés sont utilisés à dose égale ou supérieure à la dose minima active pour chacun d'eux (Ch. GERNEZ-RIEUX). Cette action synergique semble être encore plus importante lorsqu'il s'agit de l'association sulfone argentique-isoniazide ; D.A. URQUIA donne les chiffres suivants :

- la mortalité 420 jours après tuberculisation est de :
 - 60 % pour les animaux traités avec INH + PAS
 - 30 % pour les animaux traités avec INH + sulfone argentique.

Nombreux sont les cliniciens qui ont employé cette association d'isoniazide et de sulfone argentique. Elle s'est montrée très intéressante dans le traitement de la tuberculose, car non seulement pour certains, elle révèle une véritable synergie d'action avec potentialisation, mais elle est également capable de diminuer ou de retarder la résistance des germes à l'isoniazide.

« Le bacille se trouve ainsi sous une influence thérapeutique immédiate et continue et il est incapable de développer ses facultés de résistance » (CHORTIS P.).

C. VOISIN, toujours à propos des sulfones, après

avoir rappelé que la sulfone-mère n'est plus utilisée à l'heure actuelle, ajoute qu'elles peuvent, et tout particulièrement la sulfone J.51 « servir de médicaments d'appoint ou de relais, qui retardent l'apparition de la résistance aux antibiotiques majeurs et en potentialisent l'action ».

R. AMSLER utilise l'association sulfone-argentique-isoniazide surtout pour la prolongation des traitements ; également cette association lui a paru favorable dans le traitement des primo-infections lorsqu'il n'y a pas lieu d'effectuer une attaque plus vive que justifient des lésions importantes ou l'âge du sujet.

« Les résultats obtenus par cette association des deux antibiotiques, dans le traitement des tuberculoses primaires appartenant à ce groupe de cas à manifestations d'intensité moyenne peuvent être ainsi résumés : facilité du traitement qui le fait accepter aisément par la famille... et l'intéressé. Tolérance extrêmement prolongée sans incidents particuliers. Résultats régulièrement favorables. Régression rapide des signes généraux. Reprise de l'état général. Régression lentement progressive, le plus souvent, des images radiologiques. Il est inutile de redire que l'action du traitement est manifeste sur les signes infectieux et la reprise de l'état général du sujet, par comparaison avec les cas traités par le simple repos et les médicaments ordinaires ».

Que ressort-il encore à la lecture des nombreux autres travaux qui ont été consacrés à l'intérêt de cette association.

Pour R. MOREL, la sulfone argentique, en milieu hospitalier, constitue une relance thérapeutique aussi valable en association avec l'isoniazide que seule, dans les cas d'échecs thérapeutiques avérés ou après utilisation des antibiotiques majeurs.

R. DESERT fait observer que le couple isoniazide-sulfone argentique présente un intérêt non négligeable. Après étude comparative des associations Isoniazide-Streptomycine, Isoniazide-PAS et Isoniazide-sulfone argentique, il estime que « si l'association Isoniazide-Streptomycine paraît bien être, comme il est admis généralement en clinique, la plus active, par contre l'association isoniazide-sulfone argentique semble avoir une activité comparable à celle unissant l'Isoniazide au PAS ». En somme la sulfone argentique est considérée par lui, en milieu sanatorial, « principalement comme un médicament d'association, susceptible de retarder l'apparition de la résistance des bacilles de Koch aux autres antibiotiques et en particulier à l'Isoniazide ».

Des constatations assez comparables ont été rapportées par A. BERNOU pour ce qui est de l'association sulfone argentique-hydrazide de l'acide cyanacétique (C.A.H.) :

- obs. « Trois malades, déjà traités longuement par des antibiotiques, ont fermé leurs cavernes et sont devenus négatifs par un traitement associé de C.A.H. à la Sulfone Argentique ».
- obs. « Huit malades, dont trois restés sub-fébriles malgré des cures antérieures de streptomycine, P.A.S. et I.N.H. ont pu être stabilisés par le C.A.H. associé à la Sulfone Argentique et être traités avec succès par exérèse ».
- obs. « Un malade, bilatéral, à très mauvais état général, qui avait reçu avant sa spéléo des doses considérables de Streptomycine, de P.A.S., d'I.N.H. et de Viomycine, a fait, depuis celle-ci et un traitement par le C.A.H. + Sulfone Argentique, des progrès locaux rapides, tandis que la caverne du poumon opposé s'est considérablement réduite et est devenue actuellement difficilement visible ».

*
**

Les considérations qui précèdent, valables pour les localisations pulmonaires et les primo-infections, le sont

également pour les adénopathies et les localisations ostéo-articulaires.

Il est difficile de prendre une position très nette en ce qui concerne le traitement des tuberculose ganglionnaires.

D'après les travaux de l'Ecole de Berck, avec R. WEBER, il ne semblerait pas qu'un traitement par la Streptomycine soit nécessaire, celle-ci étant cependant adjointe dans les suites opératoires ; dans le choix des antibiotiques, c'est à l'association sulfone argentique-isoniazide que vont les préférences « dont l'administration pendant six mois à un an a toujours été parfaitement tolérée par les malades ».

A. COEUILLEZ préconise également une cure prolongée d'antibiotiques associés (habituellement association d'isoniazide + sulfone argentique).

*
**

ASSOCIATION SULFONE ARGENTIQUE-STREPTOMYCINE

Au cours de toute une série d'expérimentations, on a constaté que l'association streptomycine-sulfone permettait une augmentation de l'activité de l'antibiotique fongique dont les doses thérapeutiques pouvaient alors être notablement abaissées (Smith et collaborateurs).

Par la suite les phthisiologues ont été d'accord pour dire que cette association abaissait le risque de résistance à la streptomycine (COCCHI, BROUET et collaborateurs ; LINCOLN et KIRMSE ; Et. BERNARD, NOUVION, COLETOS et KREIS).

L'action retardante de la sulfone argentique sur l'apparition de la streptomycino-résistance a été signalée, en 1956, par P. WEILLER à la Société Française de

la Tuberculose. En association avec la sulfone argentine, la streptomycine a pu être administrée à des doses respectivement de 211, 187, 150, 218, 186, 116 et 190 gr avant que ne commencent à apparaître les premiers signes de streptomycino-résistance.

Si dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, cette association est pratiquée pour les raisons qui viennent d'être exposées, c'est la question de l'influence des traitements antibiotiques sur la fréquence des récides qui prend le pas sur celle de la résistance lorsqu'il s'agit du traitement des tuberculoses ostéo-articulaires.

L'antibiotique de choix reste alors la streptomycine, mais il lui faut cependant associer un autre antibiotique. Dans le choix de cette association, les préférences de R. WEBER, là encore, vont à la Sulfone argentine (ou à l'Isoniazide). « Nous n'employons jamais le P.A.S. qui nous paraît totalement inefficace sur les lésions osseuses, sans que nous puissions justifier cette impression clinique par des arguments biologiques ».

**
*

Le problème de la résistance — et de la variation de la résistance — des germes au cours des traitements est, nous l'avons vu, plus que jamais d'actualité ; on sait que « les fortes résistances et celles qui sont acquises de façon homogène ne varient pas, même longtemps après l'interruption du traitement ; celles qui sont plus faibles ou sporadiques peuvent diminuer parfois jusqu'au retour à la sensibilité normale » (NITTI et CURCI).

Des observations ont été publiées qui rapportent des cas où l'INH-résistance (amas résistants jusqu'à 150 gammas) et la streptomycino-résistance (amas résistants jusqu'à 500 gammas) ont subi une régression, ou

ont même disparu après traitement par la Sulfone argentique seule (F. CAFIERO et collaborateurs) ; elles méritent particulièrement d'être retenues, car, si l'on admet la stabilité des souches résistantes, on peut émettre alors l'hypothèse d'une plus grande sensibilité de ces souches à l'action de la Sulfone argentique et par conséquent de leur élimination plus facile.

*
**

Les résultats du traitement antituberculeux sont aujourd'hui fonction d'une longue période d'administration des antibiotiques et des associations de ces substances où la sulfone argentique grâce à :

- une activité thérapeutique ayant fait l'objet de divers travaux ;
- une aptitude à prévenir, et vraisemblablement à diminuer la résistance des germes aux antibiotiques majeurs (streptomycine et isoniazide) ;
- une parfaite tolérance ;

est au premier plan des médications d'accompagnement.

**
*

SULFONE ARGENTIQUE EMPLOYÉE SEULE

Cette courte étude serait incomplète si nous ne signalions pas certains travaux étrangers où les auteurs font état de traitements de malades résistant aux antibacillaires classiques, par la seule sulfone J.51, dans l'esprit suivant : chaque fois qu'on est en présence d'un tuberculeux chronique qui reste contagieux malgré l'administration d'un traitement classique, il est d'impérieuse nécessité d'essayer un traitement par les anti-

biotiques mineurs afin de pouvoir en définitive le négativer.

MORALES Y ROMENO GIRON, chez 43 malades de cette catégorie, signale la disparition des B.K. dans l'expectoration des malades dans 18,6 % des cas ; CHORTIS obtient la négativation dans 40 % et TYSE-BAERT, dans 14 %. SHINOHARA, sur 24 cas de tuberculose non améliorés par l'antibiothérapie classique, prolongée et correcte, et résistant aux médications antibacillaires (SM-PAS-INH), note des effets incontestables et des reprises thérapeutiques, particulièrement caractéristiques dans les tuberculoses extra-pulmonaires, surtout ganglionnaires fistulisées ou pas.

En France, c'est dans le traitement des adénites tuberculeuses de l'enfant qu'on a eu recours à la seule sulfone argentine : « Médication : dans la règle, suppression de tout antibiotique, nos essais personnels ayant confirmé au moins leur inefficacité ; il me faut cependant dire avoir constaté des résultats sinon constants, du moins fréquents et intéressants dans certains cas graves par une sulfone spéciale : le Di-Atox Argentinique » (J. GIRET, Berck).

On peut rapprocher de ce travail l'étude de J. DELAIGUE sur les sulfones dans le traitement des adénopathies médiastinales tuberculeuses. Naturellement, dans ce cas, les enfants ont reçu en même temps les antibiotiques majeurs, « mais il est inutile de revenir sur le fait que ceux-là, sur les adénopathies elles-mêmes s'entend, ne font en général ni chaud ni froid ».

J. DELAIGUE conclut en croyant, après dix ans d'expérience personnelle, « avoir en mains une médication (1) qui, dans ce traitement souvent si décevant des adénopathies médiastinales tuberculeuses compliquées,

(1) La sulfone argentine.

peut donner l'espoir d'avoir sept chances sur huit de les voir réduites à l'état de séquelles inoffensives en moins de 6 à 8 mois ».

INTERET DE LA SULFONE J.51 AU COURS DU TRAITEMENT DE LA MENINGITE TUBERCULEUSE

Le traitement de la méningite tuberculeuse par les antibiotiques de pratique courante a totalement modifié l'évolution de la maladie. Mais, il est encore dominé par un problème : la production d'adhérences méningées génératrices de blocages du canal rachidien. Cette complication est bien souvent la cause d'échecs thérapeutiques et elle conduit fréquemment à des troubles ou à des lésions graves qui persistent après la maladie. C'est pourquoi l'effort des thérapeutes a toujours tendu à la recherche de la meilleure association d'antibiotiques qui permette d'obtenir un pourcentage de 100 % de guérisons définitives.

En 1953, GRENIER montrait l'utilité de combiner la sulfone argentine aux antibiotiques ; il obtint, grâce à l'aide de la sulfone argentine la disparition, dans un cas, des adhérences méningées et une guérison qui s'avérait très compromise.

En 1956, au IV^{me} Congrès International de l'AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS (Cologne, 19-23 Août), le Professeur CHORTIS a insisté sur l'avantage de ce procédé thérapeutique.

Pour juger de l'efficacité de la Sulfone J.51, quatre modalités de traitement ont été adoptées :

- 1°) Streptomycine IM + Streptomycine IR + Isoniazide ;
- 2°) Streptomycine IM + P.A.S. buccal + Isoniazide ;

- 3°) P.A.S. en perfusions veineuses + Isoniazide ;
4°) Streptomycine IM + P.A.S. en perfusions veineuses
+ Isoniazide + Sulfone J.51.

Une comparaison faite chez 95 malades, entre les résultats obtenus dans chaque groupe a permis de préciser la place de la Sulfone J.51 dans le traitement en association.

« D'après ce que nous avons exposé jusqu'à présent, il apparaît clairement que, parmi les maladies du premier groupe, nous avons eu le plus petit pourcentage de guérisons avec rémissions complètes (55,7 %) et le plus grand taux de séquelles post-thérapeutiques (27,7 %). Dans le second groupe, le pourcentage de guérisons avec rémission complète s'est élevée à 83,4 %, tandis que dans le troisième groupe il fut de 91,4 %. Par contre, chez les malades du quatrième groupe auxquels, à part les médicaments antituberculeux courants, nous avons administré en plus la Sulfone J.51, nous avons obtenu un pourcentage de guérisons avec rémission complète de 96,7 % sans noter la moindre séquelle post-thérapeutique. Ce résultat brillant doit être attribué à l'action particulièrement bienfaisante de ce dérivé de la sulfone, qui, grâce à son pouvoir élevé de pénétration, imprègne les tissus et empêche ainsi la formation de processus adhésifs ou l'apparition d'un exudat épais dont les conséquences néfastes sont bien connues ».

CHORTIS poursuivit ses recherches ; il publiait en 1958, en Angleterre, une étude sur le traitement de la myélite transverse apparaissant durant la méningite tuberculeuse ; il signalait dans son travail, l'effet thérapeutique (considérable) de la sulfone J.51 surtout lorsque celle-ci est administrée avant la dégénérescence complète et la nécrose d'un segment médullaire.

Ce sont les analogies de la tuberculose avec la lèpre — où le traitement par la sulfone argentique avait, dès 1950, donné le moyen à TZANCK, BASSET et SALOMON de faire disparaître des lésions profondes, déjà organisées et hors d'atteinte des antibiotiques — qui ont incité ces auteurs à entreprendre l'étude de cette sulfone dans la méningite tuberculeuse.

CHAPITRE III

Etude Clinique

Le dépouillement d'environ cent cinquante observations de malades traités au Sanatorium du Mont-Duplan et aux Cliniques Villemin, Hôpitaux de Nîmes, puis, suivis pour certains pendant assez longtemps après leur sortie, nous a permis dans cette étude de penser que la Sulfone J. 51 ou Di-Atox Argentique présentait un triple intérêt.

Ces malades ont tous reçu des doses quotidiennes de quatre à huit comprimés de produit pendant des périodes de durée variable — quelques-uns même n'ont eu que du Di-Atox argentique seul.

Une classification dans un cadre nosographique est toujours difficile et il semble bien qu'en matière de phtisiologie le problème prenne toute son acuité ; si l'on considère que la tuberculose est une affection essentiellement polymorphe, aussi bien dans son cycle que dans ses manifestations.

Les notions d'âge du malade impliquent une clinique tout aussi différente que la notion d'âge de la maladie pour le malade lui-même.

La notion de rechute encore fréquente est elle-même tributaire tout aussi bien de la notion de condition de vie que de celle de l'âge du malade.

Il est pensable d'envisager une possibilité de rechute quand le malade guéri retrouve les conditions premières de l'installation de la maladie et il est aussi pensable d'envisager une notion de rechute suivant que

le sujet prend de l'âge au cours des phénomènes hormonaux successifs de cette progression.

Enfin la chirurgie et plus spécialement la chirurgie d'exérèse ont permis de mettre avec plus de précision l'accent sur cette notion dominante qu'est le terrain, ce terrain qui conditionne à la fois la maladie, la guérison définitive ou la rechute.

C'est dans le cadre de ces conditions de traitement d'une part, et de prophylaxie d'autre part, que nous avons dégagé l'intérêt de la Sulfone J.51 ou Di-Atox Argentique, à savoir :

I) INTERET PROPHYLACTIQUE

a) Au stade d'imprégnation. Comme dans certaines primo-infections.

b) Au cours de la convalescence. Au titre de modificateur du terrain chez le malade stabilisé. Surtout dans le cadre actuellement classique de la prophylaxie de la rechute et plus particulièrement de la rechute de la cinquantaine.

c) Au cours de la convalescence d'interventions chirurgicales, rejoignant plus précisément la notion de prophylaxie dans le cadre de la chirurgie d'exérèse.

II) **INTERET THERAPEUTIQUE** au cours de la tuberculose pulmonaire, suivant ses formes. Antibiotique mineur de relais chez les malades ayant un long passé thérapeutique, suivant ses associations, et plus spécialement au cours de la tuberculose compliquée de diabète.

III) **INTERET ENFIN AU COURS DE L'APPARITION DE CERTAINES B.K. RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES** dans le cas d'emploi prolongé avec les antibiotiques majeurs et plus manifestement avec l'Isoniazide.

1) INTERET PROPHYLACTIQUE

a) **Au stade d'impregnation** — au cours de la primo-infection.

Comme l'écrivait déjà en 1957 le Professeur AMSLER : « Si la mortalité due à la tuberculose diminue, la morbidité est loin de suivre une courbe analogue ».

Et l'auteur signale la recrudescence des cas de primo-infection. Il en a distingué dans son rapport les aspects cliniques et tout d'abord :

1) Les formes sévères d'emblée, formes évolutives susceptibles de déterminer des lésions contrôlables radiologiquement.

Dans ces cas la thérapeutique revient de droit aux antibiotiques majeurs.

Mais ces formes nettement caractérisées ne sont pas et de loin les plus nombreuses.

Se présentent donc le plus souvent :

2) Les cas avec virage de la Cuti, s'opérant sans grands signes cliniques, un épisode fébrile pseudo-grippal sans contexte radiologique.

Situation d'apparence confortable, parfois même et trop souvent trompeuse alors que, parfois à quelques mois de distance, il n'est pas impossible de voir apparaître une pleurésie, une bacillose rénale, une méningite, ou une localisation telle que les adénopathies hilaires.

Proposant la thérapeutique de la primo-infection, le Professeur AMSLER envisage :

1) pour les cas sévères, contrôlables cliniquement et radiologiquement, d'éliminer la streptomycine afin

de garder un antibiotique majeur pour toute éventualité et propose l'I.N.H. associé au Di-Atox Argentique.

2) dans les cas d'apparence bénigne et pour ne pas risquer dans l'avenir les déceptions enregistrées pour avoir jadis sacrifié à la consigne d'abstention, il administre également l'isoniazide, mais cette fois en suppositoire le plus souvent, toujours associé au Di-Atox Argentique, et cela pendant six mois environ, au titre d'imprégnation en vue de modifier le terrain.

Une place doit être réservée, dans le cadre des primo-infections tuberculeuses, à l'adénopathie hilaire satellite dont la fistulisation et l'évacuation du caseum est une complication grave. A ce sujet, citons la communication de DELAIGNE et M^{lle} BERDEU, du Sanatorium du Pic du Midi.

Pour ces auteurs, dans une expérience d'environ 55 cas échelonnés sur dix ans, la thérapeutique instituée fut d'abord la Sulfone Mère (Disulone) puis la Sulphétrone, concurremment aux antibiotiques majeurs, Didromycine, Isoniazide. Les signes d'intolérances et les modifications de la formule sanguine leur faisant conclure à l'arrêt du traitement au bout de deux mois. C'est alors qu'ils utilisèrent la Sulfone J. 51 et publièrent sur 55 cas :

33 résultats bons (soit les 3/5)

15 résultats lents

7 échecs

b) Au cours de la convalescence chez les malades stabilisés.

Il est indiscutable que dans l'état actuel des conceptions, un malade négatif depuis longtemps, présentant des images radiologiques cicatricielles et stables doit bénéficier d'une imprégnation antibiotique longue et parfaitement tolérable afin d'en arriver au stade

valable de la guérison compte tenu d'un recul certain dans le temps.

Les huit observations suivantes triées sur un nombre important de malades suivis plusieurs années après leur sortie de sana permettent de montrer la réelle possibilité prophylactique du traitement.

B. Victor, 49 ans, célibataire, peintre en bâtiment.

Tuberculose dépistée en Novembre 1953 à la suite d'une Hémoptysie bactériologiquement confirmée.

Présente à son entrée en Sana début 1954 une lobite excavée du sommet droit et un infiltrat floconneux sous-claviculaire gauche.

Soigné pendant dix huit mois en Sana par la Strepto et le Rimifon, il sort stabilisé en cure libre.

En Janvier 1956 : Rechute au niveau du sommet droit après un épisode grippal.

Hospitalisé à nouveau le 18 Mai 1956.

Bon état général — Poids 53,700 — BK Négatif — V.S. 9/31.

Quitte le Sana en Février 1958 — avec un excellent nettoyage radiologique — un bon état général et un poids de 55,800 kgs.

Il continue en cure libre le Di-Ato argentique à raison de 20 ctg par jour pendant dix mois environ — Pas de modification pulmonaire depuis deux ans.

C. Gabriel, 56 ans, jardinier.

Grippe à Noël 1953 qui traîne — Dépistage par le dispensaire de Nimes — Hospitalisé aux Cliniques Villemain Hôpitaux de Nimes du 21 Mars 1954 au 30 Mars 1955 — Traité par antibiotiques majeurs et pneumo péritoine.

Ce malade présentait un infiltrat non homogène du 1/3 moyen droit et une lobite excavée du sommet droit.

Il est suivi en cure libre chez lui sous le contrôle de son Médecin Traitant de 1956 à 1960.

Cure de Di-Atox et de Rimifon par périodes de trois et six mois avec repos de deux à trois mois intercalaires.

Actuellement malade stabilisé présentant un bloc fibro-caséux avec réaction pleurale et déviation trachéale du lobe supérieur gauche.

Bon nettoyage radiologique du 1/3 moyen droit.

Excellente tolérance au Di-Atox argentique.

Reprise et maintien du poids et de l'état général.

C. Emilienne, 32 ans, sans profession.

Antécédents : Une enfant de 10 ans B.S. — une sœur décédée tuberculeuse à 25 ans.

Présente une pleurésie de la grande cavité gauche en Avril 1956.

En Septembre 1956 : Présence d'infiltrat nodulaire du type hémotogène dans les deux sommets — Trois mois de sana avec Strepto et Rimifon.

Suivie en cure libre du début 1957 à 1960.

Antibiotiques associés sans discontinuer — Pasiniazide et Di-Atox, puis Mycobactyl et Di-Atox pendant ce temps.

Les lésions nodulaires sont pratiquement calcifiées et crétaées.

Malade bien stabilisée reprise de poids, maintenu et bon état général.

C. Jean, 57 ans, charpentier.

Hospitalisé aux Cliniques Villemin Hôpitaux de Nîmes du 17 Octobre 1958 au 29 Mars 1959 pour une bacillose confirmée caractérisée par une lobite supérieure droite chez un éthylique.

Traité par PAS Intra-veineux — Rimifon et Di-Atox pendant son séjour hospitalier.

Suivi en cure libre jusqu'en Mars 1961 — Continue le Rimifon et le Di-Atox.

Nettoyage radiologique — processus fibreux de stabilisation.

Diminution de l'éthylisme — reprise de poids et bon état général.

D. Alfred, 40 ans, garde-chasse.

Début en Octobre par une toux rebelle et de la pharyngite, Asthénie et amaigrissement.

Hospitalisé aux cliniques Villemin — présente un infiltrat des deux plages du type broncho-alveolite diffuse — Culture BK + ; présente en outre une bacillose rénale caractérisée par un rein gauche exclu.

Quitte les Cliniques Villemin au bout d'un an de cure et d'antibiotiques et présente un nettoyage des deux plages avec une séquelle stable fibro-caséuse du lobe supérieur droit.

Etat général stabilisé — rien d'anormal dans les urines.

Traité en cure libre pendant six mois consécutifs par le Di-Atox et le Pasiniazide.

Malade suivi pendant six ans — pas de rechute.

M. Jeanne, 35 ans, femme de ménage.

Dépistage à l'occasion d'asthénie — amaigrissement — toux — température 37° — 38° — Poids 48 kgs.

Infiltrations diffuses, à droite, des deux tiers supérieurs surtout marquées dans la région sous claviculaire où il existe une petite image claire bordée, probablement cavitaire.

A gauche : Infiltration diffuse floue du lobe supérieur — où l'on note la présence de deux grosses cavités superposées. BK ++.

Hospitalisée en Octobre aux cliniques Villemin : PAS et INH Intraveineux ; soixante flacons — Strepto 90 gr.

En Février 1957 : Création PNO gauche et section de brides incomplète. Pneumothorax entretenu régulièrement sans réaction liquidienne. En Juin BK Négatif.

Hospitalisée en Décembre 1957 au Sanatorium de Guebriant — Strepto 172 G. INH 2.600 comp. 250 millig. Intra veineux. 203 Flacons de PAS — Huit Tubages et cultures négatives — Abandon du PNO G en Janvier 1959.

Sort de Guebriant le 10 Février 1960 — avec un reliquat ulcère nodulaire à gauche rigide et inactif — à droite groupe de petits nodules sous claviculaires inactifs.

Suivie depuis en cure libre — Rimifon et Di-Atox pendant un an — Etat parfaitement stationnaire.

T. Lucien, 48 ans, cultivateur.

Pleurésie gauche au printemps 1952 — Entre en Janvier à l'Hôpital d'Arles — Création d'un Pneumo gauche sur des lésions apicales ouvertes — A droite nodules fibro-caséeux du 1/3 supérieur.

Hospitalisé au Sanatorium du Mont-Duplan de Juin 1953 à Janvier 1956. BK +. Lésions ouvertes bilatérales — Abandon du PNO — Septembre 1954 : Antibiotiques majeurs. BK Négatif, puis Cultures Négatives.

Traité ensuite pendant six mois par du Di-Atox argentique et du Pasiniazide.

Quitte le Sanatorium du Mont-Duplan bien stabilisé malgré un éthyisme avéré.

c) Au cours de la convalescence d'intervention chirurgicale.

Indiscutablement le souci réel du phtisiologue qui traite des malades venant de services de chirurgie thoracique est bien celui d'éviter une poussée évolutive;

une dissémination homo ou contro-latérale dont la fréquence d'ensemencement par voie canaliculaire n'est plus à démontrer ou tout aussi bien un remaniement de lésions anciennes.

Les quelques observations qui suivent, choisies parmi un certain nombre de malades qui furent traités par le Di-Atox associé à différents antibiotiques et suivis pendant plusieurs mois, dégagent l'intérêt du Di-Atox comme, d'une part antibiotique de relais chez des malades qui, avant l'intervention, ont eu longtemps de nombreux antibiotiques — soit qu'il ait fallu attendre une cédation du potentiel évolutif des lésions pour intervenir, soit que le malade ait lui-même longtemps différé la date de l'intervention — comme d'autre part à titre de thérapeutique et de prophylaxie.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 :

A. Raymond, 32 ans, cultivateur.

Début en Juillet 1950 par point de côté droit, puis pleurésie, péricardite, péritonite du type Fernet-Boulland

En 1953 : Bacillose pulmonaire bilatérale excavée des deux sommets.

Hospitalisé aux Cliniques Villemin, Hôpitaux de Nîmes, de Janvier 1955 à Février 1957.

A sa sortie de l'hôpital : pas d'images ouvertes. Se soigne en cure libre pendant plusieurs mois :

Isorilone — Pasiniazide — Cortancyl.

En Avril 1958 : hémoptysie. Entre au Sanatorium du Mont-Duplan. A ce moment présente un infiltrat fibro-caséeux des deux sommets largement ouvert à droite avec séquelle pleurale bilatérale.

En Mai 1959 : **Labectomie du sommet droit** et plastie de consolidation.

De Juin 1959 à Septembre 1959 : cure sanatoriale.

Antibiothérapie du type } Mycobactyl
Pasiniazide
Di-Atox Argentique.

Malade suivi par la suite en cure libre.

Bon état général — Activité légère.

Traité par Rimifon et Di-Atox Argentique.

OBSERVATION N° 2 :

B. Ahmed, 37 ans, coffreur.

A la suite d'une grippe, dépistage en Février 1953 d'un infiltrat fibro-caséeux des 2/3 supérieurs gauche.

Hospitalisé à Salvator (Marseille), puis au Sanatorium du Mont-Duplan. A ce moment, présence d'un infiltrat excavé sous-claviculaire gauche. B.K. +

Traité par extra-pleural et feutrage par éponges en Polystan.

Excellent résultat opératoire mais B.K. +. Continue sa cure au Mont-Duplan en Août 1956 où il reçoit pendant **six mois Di-Atox + Rimifon.**

Puis hospitalisation à Villemin. Bon état général mais B.K. +

Etat stationnaire après un an de Rimifon et de Di-Atox.

OBSERVATION N° 3 :

B. Odile, 22 ans, soudeur électrique.

Début en Octobre 1950 par hémoptysie. Séjour d'un mois en altitude.

Juin 1950 : hémoptysie. B.K. + Hospitalisée au Sanatorium du Mont-Duplan.

Radiologiquement : infiltrat fibro caséux ouvert du sommet gauche.

Création de pneumothorax gauche : bon collapsus mais apparition rapide d'une réaction liquidienne séro-fibrineuse. Abandon du pneumothorax en Décembre 1952

Juillet 1953 : hémoptysie.

Radiologiquement : apparition d'une image cavitaire au sein d'un bloc fibreux du sommet gauche.

Octobre 1953 : thoracoplastie six côtes en deux temps. Excellent résultat opératoire. Cultures négatives six mois après.

Prend pendant quatre ans des antibiotiques associés au Di-Atox Argentique, et en cure discontinue de 2 à 4 mois.

Très bons résultats six ans après l'intervention.

OBSERVATION N° 4 :

G. Joseph, 28 ans, maçon.

Début en Mars 1956 : point de côté, toux, température.

Radiologiquement : infiltration broncho-alvéolaire diffuse, confluyente, bilatérale.

Hospitalisé au Mont-Duplan en Avril 1956.

A l'entrée : B.K. + Etat général médiocre.

Reçoit pendant un an : Rimifon et PAS.

Nettoyage radiologique très important mais persistance d'un feutrage sous-claviculaire droit qui s'ulcère fin 1958.

Lobectomie en Février 1959.

Convalescence huit mois aux Cliniques Villemin.

Excellent résultat pulmonaire.

Cultures négatives.

Quelques incidents de suppuration cicatricielle par intolérance au nylon.

Suivi deux ans en cure libre. Maintien de l'état général et du poids. Reprise d'une certaine activité.

Poursuit pendant un an Rimifon et Di-Atox puis Pasiniazide et Di-Atox.

OBSERVATION N° 5 :

J. José, 38 ans, manœuvre.

En Février 1945 : congestion pulmonaire. Hospitalisé pendant deux mois.

Reprend son activité jusqu'en Décembre 1948. A ce moment **dépistage de lésions bacillifères** nécessitant une thoracoplastie supérieure de six côtes au sommet droit.

Cure sanatoriale jusqu'en Janvier 1951.

Rééducation pendant deux ans.

Rechute contro-latérale caractérisée par un infiltrat du sommet gauche.

Entre au Mont-Duplan en Juin 1960.

Radiologiquement : à droite : séquelles de plastie sur des lésions inactives fibreuses avec séquelles pleurales — A gauche : infiltrat sous-claviculaire fibro-nodulaire stable.

Quitte le sana totalement stabilisé après un an de cure **avec Trecator - Di-Atox, puis Pasiniazide - Di-Atox.**

Malade en excellent état.

OBSERVATION N° 6 :

J. Justin, 30 ans, manœuvre.

En Octobre 1954 : Cliniquement : accident de la

dent de sagesse, asthénie, anorexie, amaigrissement important.

Radiologiquement : infiltrat largement excavé des deux apex.

Hospitalisé aux cliniques Villemin. Reçoit des antibiotiques majeurs. Pneumopéritoine.

En Avril 1956 : extra-pleural gauche.

Avril 1957 : abandon du pneumopéritoine.

Septembre 1957 : **exérèse du lobe supérieur droit et plastie complémentaire de quatre côtes.**

Juin 1958 : abandon de l'extra-pleural gauche.

Novembre 1958 : expectore un fil et présente un syndrome fissuraire sous la plastie droite. Petit niveau hydroaérique.

Traité par antibiotiques associés au Di-Atox pendant environ six mois.

Quitte le sanatorium du Mont-Duplan avec avis médical.

Présente une séquelle fibro-thoracique dense sous la plastie droite.

Au sommet gauche : pachypleurite, séquelle de l'extra-pleural.

Continue antibiotiques et Di-Atox en cure libre.

Stabilisation et poids maintenus.

OBSERVATION N° 7 :

F. Jacqueline, 28 ans, employée de bureau.

Un enfant en bonne santé.

Août 1948 : pleurésie droite.

Octobre 1948 : infiltrat micro-nodulaire de toute la plage droite.

Décembre 1948 : hospitalisation au sanatorium du Mont-Duplan.

Mai 1949 : extra-pleural droit.

Quitte en Juin 1950 le sanatorium avec un remplissage homogène, stable de l'extra-pleural droit qui disparaîtra progressivement en 1953.

Mars 1953 : poussée congestive du 1/3 inférieur gauche. Hospitalisée aux Cliniques Villemin.

Nettoyage sous antibiotiques	}	P.A.S. intra-veineux
de l'image radiologique		Streptomycine
		I.N.H.

Sort en bon état en 1954.

En 1958 (Janvier) : épisode grippal, apparition d'une volumineuse géode du sommet gauche.

Septembre 1958 : spéléotomie (fermeture en Juin 1959).

Novembre 1958 : plastie de quatre côtes.

Rentre chez elle fin de l'année 1959, stabilisée et en bon état général.

Traitement	}	Trecator (Suppositoires)
		Pasiniazide
		Di-Atox Argentique

maintenu pendant huit mois.

Etat stable.

II) INTERET THERAPEUTIQUE

L'apparition récente en thérapeutique de drogues de plus en plus nombreuses contre le bacille de Kock a entraîné un bouleversement complet de la thérapeutique phthisiologique.

Le traitement médicamenteux de la tuberculose,

naguère palliatif et presque illusoire occupe maintenant la première place.

L'apparition de la streptomycine fut le début de la transformation de la thérapeutique médicamenteuse. Ce produit amenait la réduction rapide des phénomènes toxi-infectieux et la résorption de lésions exsudatives.

La mise au point de l'acide para-amino-salicylique parfaitement maniable par la voie endo-veineuse fait apparaître le rôle de plus en plus important de l'association d'antibiotiques pour freiner les phénomènes de résistance.

Plus important encore fut la découverte de l'I.N.H. aussi peu toxique qu'actif contre le B.K. et ce dans la plupart des formes de la tuberculose.

C'est alors que la chimiothérapie anti-bacillaire prend son plein essor jusqu'à faire envisager par nombre de phthisiologues qu'elle est la thérapeutique de l'avenir comme un traitement médicamenteux longtemps poursuivi jusqu'à son plein effet.

C'est dans ce cadre et surtout en association avec les différents antibiotiques que la sulfone argentine prend toute sa valeur.

En effet, dès 1946, MIDDELBROOK et SEGAN avaient montré qu'«in vivo» l'association de deux antibiotiques avait empêché le développement de bacilles résistants.

Les travaux de KIVAMOTO, Noël RIST, COLETSOS, BOUDEAU, DELALANDE, M^{me} GAY, ont montré qu'outre le retard de la résistance, l'association de deux antibiotiques «in vitro» peut avoir une action sur le pouvoir bactéricide et bactériostatique.

Par la suite, la Clinique a pleinement confirmé ces résultats et c'est la clinique qui montre qu'étant donné la lenteur du développement du bacille, des concentra-

tions élevées d'antibiotiques sont actives même si elles sont discontinuées, d'où la notion d'antibiotiques de relais succédant aux antibiotiques majeurs.

Dans les quelques deux cents observations de malades traités par le Di-Atox Argentique, nombre l'ont été à ce titre dans le but de maintenir le pouvoir curateur de l'antibiotique majeur.

Dans le rôle thérapeutique joué par la Sulfone Argentique, une place particulière mérite d'être mentionnée c'est celle de la thérapeutique des tuberculoses évoluant sur un terrain diabétique.

Deux observations sont démonstratives pour mettre en relief le rôle freinateur de la glycémie par le Di-Atox concurremment à l'amélioration radiologique et clinique des lésions pulmonaires.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 :

J. Marie, 60 ans.

Tuberculose bilatérale grave, évolutive, ouverte, avec mauvais état général évoluant chez une diabétique à 2 g., 1,80 g. de glycémie.

Indépendamment de certains antibiotiques associés en cure discontinue, la malade a reçu pendant trente et un mois **20 comprimés de Di-Atox par jour** soit un gramme pro-die de Sulfone argentique.

La bacilloscopie s'est maintenue positive pendant 28 mois avec une recherche de la résistance à l'antibiogramme I.N.H. toujours négative. Insuline pendant dix-huit mois.

A la sortie du sana : lésions bien stabilisées. B.K. négatif. Glycémie : 0,80 g. Pas de sucre urinaire. Re-

prise de poids de quinze kilos. **Continue encore en cure libre le Di-Atox et le Rimifon.**

OBSERVATION N° 2 :

C. Louis, 52 ans, employé de banque.

Diabète découvert à l'âge de 20 ans.

Dépistage radiologique à la banque en Mars 1959. Un infiltrat fibro-caséux des deux sommets excavé à gauche. Glycémie 2,49 g. traité par l'homéopathie.

Traité par l'isoniazide, corticothérapie, et Di-Atox pendant trois mois. Amélioration importante des images pulmonaires, baisse notable de la glycémie. Le malade abandonne tout traitement. Aggravation de l'état pulmonaire et de la glycémie à 3,40 g. en Novembre 1959.

Reprise du traitement un an après avec même amélioration et sur l'état pulmonaire et sur la glycémie pendant trois mois. L'indocilité du malade amène une autre rechute.

III) INTERET DU DI-ATOX ARGENTIQUE AU COURS DE LA B.K.-RESISTANCE

A l'efficienne réelle des antibiotiques sur la vie et le développement des bacilles, il fallait que la résistance vienne limiter cette action. Cette notion est devenue classique dès l'emploi de la streptomycine. On s'est vite aperçu qu'après deux ou trois mois de traitement, les lésions qui avaient régressé devenaient stationnaires, parfois même évoluaient malgré la thérapeutique en cours.

Les souches de bacilles isolées à ce moment à partir de l'expectoration n'étaient plus sensibles aux doses

maxima de concentration sanguine obtenue, et qu'il fallait des doses de plus en plus grandes d'antibiotiques pour obtenir une action *in vitro* sur les bacilles, doses impossibles à obtenir dans l'organisme.

Il s'agit là d'un phénomène de résistance général pour tous les antibiotiques.

Dans toutes les souches de bacilles, il existe toujours quelques éléments résistants, c'est la résistance d'emblée. Assez peu nombreux dans l'emploi de la streptomycine, ils sont plus fréquents avec l'isoniazide dès le vingtième jour de traitement environ.

Leur nombre reste fixe et ne diminue pas malgré l'augmentation de la concentration de la drogue.

Cliniquement le chiffre de la résistance dépend pour chaque antibiotique de la concentration plasmatique moyenne d'une part et d'autre part aussi de la concentration au niveau même des lésions.

On admet plusieurs explications aux phénomènes de résistance. L'hypothèse de la sélection explique en partie le phénomène: l'antibiotique inhibe progressivement tous les bacilles sensibles pour ne laisser subsister que les bacilles résistants. Les souches contiennent donc des proportions de plus en plus grandes de bacilles résistants et la résistance s'établit ainsi.

L'adaptation, qui est une propriété inhérente aux êtres vivants, a pour elle de nombreux partisans et cette adaptation expliquerait même les phénomènes de dépendance.

Il semble bien en fait que sélection et adaptation s'imbriquent dans les phénomènes de résistance des B.K. aux différents antibiotiques.

On admet aussi que les phénomènes de résistance sont fonction des tissus. Dans les méningites la résistance est longue à s'établir, dans les lésions ulcéro-

caséuses mal vascularisées les doses d'antibiotique seraient sub-bactériostatiques permettant aux bacilles de se mithridatiser. En outre le P.H. tissulaire, le P.H. acide du caseum, le nombre des bacilles suivant les lésions, très nombreux dans le caseum, faible dans les miliaries, jouent vraisemblablement un rôle dans les phénomènes d'apparition de la résistance.

Les phénomènes de résistance ne sauraient s'acquérir sans pour autant quelques modifications dans le comportement des bacilles. S'ils gardent leur virulence, comme l'ont démontré certains auteurs, ou si la virulence s'atténue, il arrive que les bacilles résistants perdent leurs caractères tinctoriaux. Ils ne sont alors plus colorables par la méthode de Ziehl, ce qui n'est pas une moindre difficulté dans la recherche de la résistance. Ces phénomènes de résistance ont amené les auteurs à penser, en procédant empiriquement, que le meilleur moyen était l'association thérapeutique de plusieurs antibiotiques. En effet, chaque antibiotique pouvant agir sur les bacilles résistants d'un autre antibiotique, il est permis de penser que l'on peut retarder, sinon supprimer, les phénomènes de résistance.

Les études in vivo montrent :

Au troisième mois, 68 % des malades résistants quand la streptomycine est employée seule.

Au troisième mois, 24 % quand elle est associée au P.A.S.

Au troisième mois, 11 % quand elle est associée à l'isoniazide.

Etienne BERNARD et ses collaborateurs ont trouvé 50 % de résistance en moins dans le cas d'une association de la streptomycine à une sulfone.

Noël RIST et VERAN ont montré que dans l'asso-

ciation P.A.S. Sulfone la résistance baissait aussi de 50 %.

CANETTI en étudiant la résistance des pièces opératoires aboutit aux mêmes conclusions.

C'est donc dans le traitement continu l'association sulfone, et plus précisément sulfone argentique qui donne les meilleurs résultats.

Le dosage de la résistance ne va pas sans difficultés en raison des délais pour faire pousser une culture, du matériel mobilisé, et actuellement rares sont les laboratoires aptes à cette recherche.

En effet d'une part la résistance peut être partielle et certaines colonies poussent alors que d'autres sont inhibées, d'autre part la fragilité des bacilles rend difficile l'étude de leur résistance, souvent ils poussent mal et les cultures sont rares, peu abondantes, souvent il faut cinq à six semaines pour les voir apparaître.

Les observations suivantes démontrent, comme l'hypothèse cette prière à la vérité, le rôle de la sulfone argentique dans l'empêchement de la résistance des bacilles. Elles n'ont cependant pu être étayées avec rigueur par la recherche de la résistance et l'étude de l'antibiogramme.

Ces guérisons parfaites attestent bien le fait d'une thérapeutique poursuivie sans apparition de phénomènes de résistance.

OBSERVATIONS

B. Pierre, 31 ans, radio-électricien.

Dépistage après amaigrissement de 10 Kg d'une miliaire avec une petite image cavitaire du 1/3 moyen gauche.

Hospitalisé de Mars 1959 à Avril 1960 au sanatorium du Mont-Duplan, traité par association de différents antibiotiques avec, pendant un an, de la sulfone argentique.

Sort complètement guéri. « Restitutio ad integrum » et quatre cultures négatives.

A repris son activité professionnelle.

C. Sylvain, 30 ans, agriculteur-berger.

Fièvre de Malte en Avril 1951. Pleurésie droite en 1956. Octobre 1958 : hémoptysie, infiltrat sommet droit. Présence d'une image cavitaires.

Hospitalisé aux Cliniques Villemin, Hôpitaux de Nîmes.

Avril 1959 à Septembre 1959 : antibiotiques et Di-Atox argentique. Nettoyage radiologique excellent. Bon état général. Continue six mois en cure libre le même traitement.

Reprend le métier d'agriculteur au bout d'un an.

E. Victor, 72 ans, menuisier.

1958 : asthénie, anorexie après le décès de sa femme : Neo du sein. A la suite d'une primo-infection d'un enfant de 18 mois cohabitant chez lui. Dépistage d'une bacilliose bilatérale floconneuse en tempête de neige. B.K. ++

Hospitalité un an au sanatorium du Mont-Duplan et traité uniquement par du Rimifon et du Di-Atox argentique. Nettoyage radiologique presque complet. Résultats excellents — a pris 10 kg — bacilloscopies négatives depuis six mois.

S. Michel, 52 ans, cultivateur.

Ethylisme.

Octobre 1957 : épisode fébrile à 40° avec bronchite. Hospitalisé aux Cliniques Villemin.

Infiltrat floconneux des deux champs du type mycosique avec température à 40°.

Hémoculture. Séro-diagnostics négatifs ; pas de mycose. B.K. négatif, puis positif.

Traité par différents antibiotiques : P.A.S. Streptomycine I.N.H. en association avec le Di-Atox argentine pendant un an.

Octobre 1958 : culture et cobayes négatifs. Nettoyage radiologique spectaculaire.

Conclusions

Indépendamment de la notion primordiale qui s'attache à la sulfone argentique de médication évitant les phénomènes de résistance, l'étude des observations montre sa parfaite tolérance, **subjective** : pas d'exacerbation ni irritation neurologique ; **hématologique** ; des contrôles de numérations et de formules n'ont jamais montré de modifications ; **digestives**, pratiquement aucun trouble.

Claude BERNARD disait : « La médecine scientifique ne peut se constituer, ainsi que les autres sciences, que par voie expérimentale, c'est-à-dire par l'application immédiate et rigoureuse du raisonnement aux faits que l'observation et l'expérimentation nous fournissent ».

Le pourcentage des résultats des malades soignés dans les Hôpitaux ou les Sanatoriums ne saurait donner la valeur réelle de l'activité de la drogue en raison d'abord du vaste horizon clinique dans lequel elle a été employée, depuis les bacilloses au-dessus, peut-on dire, de la thérapeutique actuelle et en présence de lésions irréversibles, aux bacilloses de dépistage, aux bacilloses associées rénales, méningées ou avec silicose ou diabète, et d'autre part en raison des nombreuses associations d'antibiotiques au cours de son emploi.

Nous pouvons néanmoins noter 80 % de cas favorables dont huit malades traités par le Di-Atox argentique seul ; 18 % de résultats douteux ou peu favorables ; 1,8 % de décès en cours de traitement.

La sulfone argentique doit être présente dans les associations d'antibiotiques pendant une longue période en raison de son efficacité individuelle et de l'empêchement de l'apparition de la B.K.-résistance aux antibiotiques.

Elle est le médicament de relais entre les différentes cures d'antibiotiques majeurs, rendant possible une mise au repos de l'organisme tout en assurant une thérapeutique antibacillaire.

Enfin sa place n'est plus à démontrer dans la chimio-prophylaxie d'autant qu'associé à l'I.N.H. elle réserve sûrement l'avenir de ce dernier si besoin en était; et elle renforce l'action d'antibiotiques et plus particulièrement de l'I.N.H. dans les contagies par souches déjà résistantes.

BIBLIOGRAPHIE

- AMSLER (R.) — **Les antibiotiques dans le traitement de la primo-infection tuberculeuse.** « Le Concours Médical », N° 40, 76, 2 Octobre 1954.
- AMSLER (R.) — **Les tuberculoses primaires et leur antibiothérapie.** (conception actuelle). « La Médecine », N° 9, Sept. 1956.
- AMSLER (R.) — **Conceptions actuelles du traitement de la primo-infection tuberculeuse par les antibiotiques.** « Bulletin d'Actualité Thérapeutique », (Vigot Ed.) N° 5, Avril 1957, p. 77.
- AMSLER (R.) — **Conceptions actuelles des traitements médicaux de la tuberculose pulmonaire.** « Gazette Médicale de France », Tome 65, 10 Avril 1958, p. 673.
- BAILLET (C.) — **L'intérêt du Di-Atox Argentique en Phtisiologie.** « Journal des praticiens du Gard » Mars 1961.
- BERNOU (A.) et AULANIER (C.) — **Cent cas de tuberculose non récente traités par l'hydrazide de l'acide cyanacétique.** « Le poumon et le cœur », XI, N° 10, Décembre 1955.
- CAFIERO (F.), COGO (L.), GEMELLI (D.) et SCALPI (G.L.) — **Contributo alla terapia della tubercolosi polmonare con un sulfone timolato argintico.** « Giornale Italiano della Tubercolosi », Vol. 10, N° 2, 1956, p. 100.
- CAFIERO (F.), COGO (L.), GEMELLI (D.) et SCIALPI (G.L.) — **Contribution de la sulfone thymolée argentine au traitement de la tuberculose pulmonaire.** « Bulletin d'Actualité Thérapeutique », (Vigot Ed.), N° 4, Octobre 1956, p. 61.
- CAFIERO (F.), COGO (L.), GEMELLI (D.) et SCALPI (G.L.) — **Variations de la résistance des germes à la streptomycine et à l'isoniazide au cours du traitement de la tuberculose pulmonaire par la sulfone J. 51.** « Symposium sur les nouveaux antibiotiques antituberculeux », Milan 1956.
- CHORTIS (P.) — « Acta Tuberculosis Graeca, Sotiria », vol. XIV, 1-2, 1955.
- CHORTIS (P.) — **Contribution au traitement de la Tuberculose.** « Le poumon et le cœur », N° 6, Juin-Juillet 1955.
- CHORTIS (P.) — **Contribution au traitement de la méningite tuberculeuse.** « Le poumon et le cœur », XII, N° 5, 1956.

- CHORTIS (P.) — **Study in the therapy of transverse myelitis occurring during tuberculous méningitis.** «Diseases of the Chest», XXX, N° 5, Mai 1958.
- CCEUILLIEZ (A.) — Journées Françaises d'Orthopédie de Berck (14 et 15 Juin 1957) **Rapport de Synthèse.** «Bulletin d'Actualité Thérapeutique», (Vigot Ed.), N°7, Juin 1958, p. 136.
- CCEUILLIEZ (A.) — **Incidents, accidents et résultat éloignés du traitement chirurgical radical des adénites cervicales tuberculeuses.** «Bulletin d'Actualité Thérapeutique» (Vigot Ed.) N° 11, Novembre 1958, p. 150.
- COTEREAU (H.Y.), MARQUSET (J.P.), CHASLOT (M.) et DELAMARRE (E.) — **Recherches biochimiques sur une sulfone thymolée et son dérivé argentique (J. 51).** «Compte Rendu des séances de la Société de Biologie, Tome CXLIX, Juin 1955, p. 1176.
- DELAIGUE (J.) et Mlle BERDEU — **Les Sulfones dans le traitement des adénopathies médiastinales tuberculeuses** «Comm. à la Société de Pneumophthisiologie du Sud-Ouest, Pau, 7 et 8 Mai 1960. «Bulletin d'Actualité Thérapeutique» (Vigot Ed.), N° 14, Décembre 1960.
- DESERT (R.) — **Les associations d'antibiotiques dans la Tuberculose** «La Gazette Médicale de France», Tome 65, N° 17, 10 Septembre 1958.
- DESERT (R.) — **Antibiotiques et Sanatorium.** «Bulletin d'Actualité Thérapeutique», (Vigot Ed.), N° 13, Juin-Septembre 1960.
- GERNEZ-RIEUX (Ch.), TACQUET (A.), FABRE (M.) et VOISIN (C.) — **Etude expérimentale in vivo de l'association de l'INH à diverses substances antibacillaires.** «Revue de la Tuberculose», T. 17, N° 9, 1953.
- GRENIER (J.), BAVAY (J.), ROBERTI (A.) et KAHAN-LEMAITRE (G.) — **Essais de prévention des adhérences méningées dans les pie-mérites tuberculeuses par la sulfone diargentique.** «La Presse Médicale», 62, N° 68, 16 Oct. 1954, pp. 1406-1407.
- GIRET (J.) — **Traitement des adénites tuberculeuses de l'enfant.** «Revue de Chirurgie Orthopédique», Juillet-Sept. 1957.
- GIRET (J.) — **Traitement des adénites tuberculeuses de l'enfant.** «Bulletin d'Actualité Thérapeutique», (Vigot Ed.), N° 7, Juin 1958, p. 132.
- KAHAN-LEMAIRE (G.) — **Essai de prévention des adhérences dans les méningites tuberculeuses par la sulfone argentique.** «Thèse de Paris», Paris 1954.
- KARLSON (A.G.) — **Comparison of 4 4' Diaminodiphénylsulfone and its thymolated dérivative in experimental tuberculosis in guinea pigs.** «Diseases of the Chest», XXXIII, N° 6. 1958.

- LEGGER (H.) — **Contribution au traitement de la tuberculose par la sulfone argentique.** «Thèse», Paris 1954.
- MORALES Y ROMERO-GIRON (M.) — **Tratamiento de la Tuberculosis pulmonar con la sulfona J. 51.** «Congrès International contre la Tuberculose», Madrid 1954.
- MORALES Y ROMERO-GIRON (M.) — **Tratamiento de la Tuberculosis pulmonar con la sulfona J. 51.** «Revista Española de Tuberculosis», XXIV, N° 239, p. 67, 1955.
- MOREL (R.) — **A propos des sulfones dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.** «Bulletin d'Actualité Thérapeutique» (Vigot Ed.), Mars 1959, N° 9, p. 174.
- NITTI (V.) et CURCI (V.) — **La chemioresistenza del m. t. in alcuni suoi aspetti generali e nei suoi rapporti con la clinica e la terapia.** «Giorn. It. Chemioterapia», v. 2, p. 390, N°3/4, 1954.
- PUZIO (A.) — **Les Sulfones thymolées argentiques (J. 51) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.** «Bulletin d'Actualité Thérapeutique», (Vigot Ed.), Déc. 1955, N° 1.
- RIST (N.) et COLL. — **Sur le mode d'action d'une sulfone thymolée argentique.** «Rev. de la TBC», v. 18, p. 179, N° 3, 1954.
- SHINOHARA (P.K.), SUMI (M.) et SUDO (A.) — **Le traitement de la tuberculose par les nouveaux dérivés de la sulfone** «Japanese Journal of Clinical Tuberculosis», 5 Mai 1959.
- TERSEN (G.) — **A propos d'un Mal de Pott.** «Bulletin d'Actualité Thérapeutique», (Vigot Ed.), N° 8, Nov. 1958, p. 162.
- TYSEBAERT (J.) — «Le Scalpel», 30, Juillet 1954.
- TZANCK (A.), BASSET (A.), SALOMON (L.) — **Action prolongée d'un nouvel antibiotique atoxique dans le traitement de la lèpre.** «La Presse Médicale», v. 61, p. 249, N° 13, 1953.
- TZANCK (A.), BASSET (A.), SALOMON (L.) — **Nouvelles observations sur le traitement prolongé de la lèpre et de la tuberculose.** «Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris», p. 715, N° 21-22-23, 1953.
- URQUIA (D.A.) — **Evolution de la tuberculose expérimentale du cobaye traitée par une sulfone thymolée argentique.** «Société de Biologie», séance du 11 Juin 1955.
- URQUIA (D.A.) — **Evolution comparée de la tuberculose expérimentale du cobaye traitée par divers antibiotiques chimiques en association.** «Atti della Società Lombarda di Scienze Medico-Biologiche», symposium sur les nouveaux antibiotiques antituberculeux, Milan, Vol. XI, Suppl. 1956.

- VOISIN (C.) — **Le traitement de la tuberculose pulmonaire de l'adulte par les substances antibacillaires.** «Le Mouvement Thérapeutique», N° 1, Janvier-Février 1957.
- WEBER (R.) — **Résultats du traitement des tuberculoses ganglionnaires cervicales par la sulfone argentique associée à l'isoniazide.** «La Semaine des Hôpitaux de Paris», 33, N° 6 Juin 1957.
- WEBER (R.) — **Conduite actuelle du traitement des tuberculoses osseuses.** «Bulletin d'Actualité Thérapeutique», (Vigot Ed.), N° 7, Juin 1958, p. 126.
- WEILLER (P.) et RYMER (M.) — **A propos d'une nouvelle sulfone et de son intérêt dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.** «Le Poumon», v. 8, p. 747, N° 9, Nov. 1952.
- WEILLER (P.) — **La sulfone argentique dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.** «Les Nouvelles Thérapeutiques», v. 5, p. 7, N° 1, 1954.
- WEILLER (P.) — **L'action retardante de la sulfone thymolée argentique sur l'apparition de la streptomycino-résistance.** «Revue de la Tuberculose», Tome 20, N° 4, Avril 1956.
-

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Table des Matières



Avant-Propos	15
Introduction	17
CHAPITRE PREMIER	20
Formule et Structure	20
Etude Expérimentale	21
Toxicité	25
CHAPITRE II	27
Généralités	27
Association Sulfone Argentique-Isoniazide	28
Association Sulfone Argentique-Streptomycine	31
Sulfone Argentique employée seule	33
Intérêt de la Sulfone J. 51	35
CHAPITRE III	38
Etude Clinique	38
Intérêt Prophylactique	39
Observations	45
Intérêt Thérapeutique	50
Observations	52
Intérêt du Di-Atox Argentique au cours de la B.K.-Résistance	53
Conclusions	59
Bibliographie	61

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :
CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA SULFONE J. 51
OU DI-ATOX ARGENTIQUE
dans le traitement de la tuberculose pulmonaire

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 23 Novembre 1961

Le Professeur,
M. A. BALMES

Vu :

Montpellier, le 23 Novembre 1961,

Le Doyen,
J. TURCHINI

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 25 Novembre 1961

Le Recteur,
M. G. RICHARD

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

